PRODUCTION OF CEPHALOSPORIN DERIVATIVE

Patent number:

JP54095589 (A) 1979-07-28

Publication date: Inventor(s):

FUKUMURA MASATAKA; TOHIKI HISAO

Applicant(s):

SUMITOMO CHEMICAL CO

Classification: - international:

C07D501/00; C07D 501/02; C07D501/24; C07D501/36; A61K31/545; C07D501/00; A61K; C07D; A61K31/545; (IPC1-

Also published as:

MX5389 (E)

IT1109398 (B)

ES476196 (A1)

CA1101840 (A1)

7): C07D501/02

- european:

Application number: JP19770160339 19771230 Priority number(s): JP19770160339 19771230

Abstract of JP 54095589 (A)

PURPOSE:Cephatrizine, an antibiotic, is dissloved in acidic 1,2-propylene glycol under anhydrous conditions, then neutralized to crystallize out as nontoxic solvate with glycol in pure state and high yield. CONSTITUTION:7-[D-alpha-amino-alpha-(p-hydroxyphenyl)acetamide]-3-(1,2,3-triazole-5-ylthiomethyl)-3-cephem-4-carboxylic acid (cephatrizine) or its solvate is dissolved in 1,2-propylene glycol acidified with a nontoxic acid under substantially anhydrous conditions, then neutralized to separate a solvation adduct of cephatrizine and 1,2- propylene glycol as crystals. EFFECT: The operation under substantially anhydrous conditions helps the easy dissolution of cephatrizine into 1,2propylene glycol, thus giving high-purity nontoxic crystals in high yield.

Data supplied from the espacenet database - Worldwide

(19日本国特許庁(JP)

⑪特許出願公開

⑩公開特許公報(A)

昭54—95589

⑤Int. Cl.²
 C 07 D 501/02

庁内整理番号 43公開 昭和54年(1979)7月28日 6365—4C

発明の数 1 審査請求 未請求

(全 4 頁)

ᡚセファロスポリン化合物の製造方法

②特

願 昭52-160339

22出

願 昭52(1977)12月30日

@発 明

福村正孝

者

宝塚市光ガ丘2丁目7番15号

仰発 明 者 戸引久雄

神戸市垂水区伊川谷町有瀬1157

番地 11-401号

⑪出 願 人 住友化学工業株式会社

大阪市東区北浜5丁目15番地

個代 理 人 弁理士 木村勝哉

外1名

-

Ť

明細

/ . 発明の名称

セファロスポリン化合物の製造方法

2.特許請求の範囲

フー [D ー α ー アミノーαー (p ー ヒ ドロキシフェニル) アセトアミド] ー 3 ー (/ , 2 ー 3 ー に / , 2 ー 3 ー に ガールー 5 ー イルチオメチル) ー 3 ー トリアソールー 5 ー イルチオメチル を実質無水条件下、酸性 / , 2 ー プロピープロピースース とにより、フー に D ー α ー アファミーイン で は D ー に ドロキシフェニル) アールー 5 ー イン で の ー ステール) ー ステーカル 教 和 物 を 結晶 インカープロピレン 方法 α

3.発明の詳細な説明

本発明は抗生物質である? - (D - α - アミ ノーα - (p - ヒドロキシフェニル)アセトア ミド] - 3 - (ノ, 2, 3 - トリアソールー 5 ーイルチオメチル) - 3 - セフェムーダーカル ボン酸の / , 2 - プロピレングリコール溶媒和 物の製造方法に関するものである。

フー〔Dーαーアミノーαー(pーヒドロキ シフェニル)アセトアミド〕ー3ー(/ , 2 , 3ートリアソールーよーイルチオメチル)ー3 ーセフェムー4ーカルボン酸はセファトリジン とも称され、その製造方法は特開昭 4 9 - 3 / 6 8 9

特開昭54—95589(2)

号公報、および特別昭49-94696号公報に開示されている。とれらの特許に記載されている本化合物は、無定型品あるいは結晶性メタノール際媒和物であり、不純物の混入あるいはメタ

ル溶媒和物であり、不純物の混入あるいはメタ ノールの毒性の為に医薬品として使用すること は困難である。

また、本化合物の無定型品あるいは結晶性メタノール溶媒和物を非毒性の/, 2ープロピレングリコール溶媒和物に導く方法が、特欄昭50ー/058/3号公報に開示されている。本特許には、結晶性/, 2ープロピレングリコール溶媒和物の製法として以下の2つの方法が記載されている。

ノ) ? - (D - α - アミノーα - (p - ヒドロキシフェニル) アセトアミド) - 3 - (/ , 2 , 3 - トリアゾールー 5 - イルチオメチル) - 3 - セフェムー 4 - カルボン酸またはその溶鉄和物を酸性条件下、水性の / , 2 - プロピレングリコールに溶解し、次にこの溶液を中和することにより結晶性の / , 2 - プロピ

2,3ートリアソールー5ーイルチオメチル) ー3ーセフェムー4ーカルボン酸の1,2ープロピレングリコール溶解和物を得る方法を見出すことに成功した。

即ち、7ー〔D-α-アミノーα-(p-ヒドロキシフェニル)アセトアミド〕ーョー(/・2・3ートリアソールー 5 ーイルチオメチル)ーヨーセフェムーダーカルボン酸またはその密 群和物は、それ自身 / ・2ープロピレングリコールに対し、極めて難溶性であるが、これを瞭 性塩にすることにより、 / ・2ープロピレングリコールに容易に溶解することにこの浴 液を中和することにより、 7-〔D-α-アミノーα-(p-ヒドロキシフェニル)アセトア ミド〕ーョー(/・2・3ートリアソールー 5 ーイルチオメチル)ーョーセフェムー 4 密 物が高収率で析出することを見出した。

これらの反応操作はいずれも実質無水条件下 で行うごとから、β-ラクタム環の加水分解反 2) 7 ー 〔 D ー α ー ア ミ ノ ー α ー (p ー ヒ ド ロ キ シ フ ェ ニ ル) ア セ ト ア ミ ド 〕 ー 3 ー (/ , 2 , 3 ー ト リ ア ソ ー ル ー 5 ー イ ル チ オ メ チ ル) ー 3 ー セ フ ェ ム ー 4 ー カ ル ポ ン 酸 ま た は そ の 菩 様 和 物 を ケ ト ン 盲 能 基 を 有 す る 水 啓 性 の 有 機 化 合 物 よ り な る 水 溶 液 に 溶 解 し 、 ご の 溶 液 を 中 和 し た の ち 、 / , 2 ー ブ ロ ピ レ ン グ リ コ ー ル で 希 釈 す る と に よ り 、 結 晶 性 の / , 2 ー ブ ロ ピ レ ン グ リ コ ー ル 溶 棋 和 物 を 得 る 方 法 。

レングリコール溶媒和物を得る方法。

しかしながら、これらの方法はいずれも水性 溶媒中、強い酸性条件において短時間に煩雑な 操作を必要とするが、しばしば均一溶液を得る のに時間がかかり、その結果、原料の分解をま ねき、工業的に十分満足のいく方法とは言い難 い。

本発明者等はこれらの問題点を解決する為に 鋭意検討の結果、極めて簡便に、高収率かつ高 純度の 7 - (D - a - アミノー a - (D - ヒド ロキシフェニル)アセトアミド] - 3 - (//

応等の好ましくない側反応を抑えることが可能であり、得られる結晶は物めて高純度である。
フー(Dーαーアミノーαー(pーヒドロキシフェニル)アセトアミド]ー3ー(ノ,2,3ートリアソールー5ーイルチオメチル)ー3ーセフェムー4ーカルボン酸またはその溶媒和物は、それ自身、実質無水のノ,2ープロピレングリコールに対し、極めて難解性であるが、これに酸を加えることにより、容易に粘稠な均一溶液が得られる。

一般にフー(Dーαーアミノーαー(pーヒドロキンフェニル)アセトアミド] ー 3 ー (/, 2, 3 ー トリアゾールー 5 ー イルチオメチル)ー 3 ー セフェムー 4 ー カルボン酸の酸性塩はこれを単離する必要はないが、これを単離したのち、/, 2 ー プロピレングリコール に溶解してもよい。酸性 /, 2 ー プロピレン グリコールを得る為に使用される酸としては、塩酸ガス、硫酸、燐酸、 および これらの酸を操作中に発生し 5 るものとして、トリメチルシリルクロライド、

特開昭54-95589(3)

三塩化燐、塩化チオニル等が挙げられるが、操作 の簡便さから、塩酸ガスが特に好ましい。

7 - [D - a - 7 & 1 - a - (p - E k n + シフェニル) アセトアミドリーヨー(/ . 2 . ーセフェムー4ーカルポン酸の溶媒和物とは、 水和物あるいは有機密媒和物を意味するが、と の水和物は、前述の特開昭49-3/489号公報 および 将 開 昭 4 9 - 94696 号公 報 に 開 示 され て いるごとき、無定型品でもよいし、あるいは特 開昭 5 / - /6.27 号公報に開示されているセス **キ水和物、モノ水和物であってもよい。また、** 有機溶媒和物としては、一般にメタノール溶媒 和物が使用される。とのようにして得られた均 一路被を有機塩基で中和することにより、目的 とするフー「D-a-アミノ-a-(p-ヒド ロキシフェニル)アセトアミド 3 ー 3 ー (/ , 2.3ートリアソールーケーイルチオメチル) - 3 - セフェムーチーカルボン酸の / ・2 - ブ・ ロビレングリコール軽蔑和物が析出する。一般

この様にして得られる / , 2 ープロピレング リコール 溶媒 和物は極めて安定 た結晶体 であっ て、これを水中に分散させた場合も、生物活性 は損われず結晶性、均一分散性も失わずに、油 状、塊状、粘着化も起らない。

以下実施例により本発明を具体的に説明する。実施例/

7 ー (D ー α ー アミノーα ー (p ー ヒドロキシフェニル)アセトアミド] ー 3 ー (/ , 2, 3 ー トリアソールー 5 ー イルチオメチル) ー 3 ー セフェムー 4 ー カルボン酸モノメタノレート / · O gr を室温にて乾燥した / チ塩酸ー / , 2 プロピレングリコール 溶液 (▼/∇) 8 ml に溶解した。 攪拌したがらピリジンを 0.32 ml を満下すると、 反応液の酸 黄色は消失し、 ただちに無色結晶の析出が始まった。 定にて / 時間攪拌した後、アセトニトリル / O o ml を加え、 析出結晶を運取した。 これを 4 0 ~ 5 0 でにて真空乾燥することにより、 / , 2 ー ブロピレングリコールの溶解 和物 / · O 2 gr が得ら

結晶とノ,2一プロピレングリコール疹液との分離は通常戸過操作によって行なれるが、 ノ,2一プロピレングリコールはそれの自身、を めてお棚であるので、戸過操作に先な落旗をノ, 2一プロピレングリコールに可溶なを放大, 2一プロピレングリコールに可溶なをまた、 そのような容媒量の調整になる。またノ, 2一プロピレングリコール含有量を別である。 とかできる。これでは、本が #けられる。



融点 /89~/90°C

突施例 2

フー(ローαーアミノーαー(ローヒドロキシフェニル)アセトアミド] ー 3 ー (ノ, 2, 3 ー トリアソールー 5 ー イルチオメチル)ー3 ー セフェムー4 ーカルボン酸モノハイドレート・0 gr を室温にて乾燥したの・5 % ピーノ・2 ープロピレングリコール 8 後にすると、 反応液の 6 数 出 を 2 と と に を 2 に で 2 に を 2 に で 5 の ℃にて 真空乾燥する と に よ り り ル/00 配 を 5 の ℃にて 真空乾燥する と に よ り ク・98 gr が 待 5 れ た。 と の 結晶は NMR よ り 付 で る と と クリコール の 結合物 で る と と ノングリコール の 結合物 で る と と

特開昭54-95589(4)

が確認された。

奥斯例 3

実施例 4

実施例3と同じ条件にて反応を行い、結晶 析出後、アセトニトリルのかわりにエタノー ル / 00 配を加えて炉過した。 / , 2 ープロビレングリコール密棋和物 0.77 gr が待られた。 この結晶は BMRより / モルの / , 2 ープロヒレングリコールの結合物であることが 確認された。

突 施 例 5

7-(D-α-アミノーα-(P-ヒドロキシフェニル)アセトアミド] -3-(ノ, 2, 3-トリアソールー 5-イルチオメチル)ー3ーセフェムー4ーカルボン酸モノメタノレート 0.50 gr を室温にてノ労(酸ーノ, 2ープロピレングリコールの搭合物であることが確認された。